Münster 1935 No 159 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber das Zusammenwirken von Coffein und Strophantin am intermediären Stoffwechsel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Kurt Schäfer
aus Münster / Westf.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber das Zusammenwirken von Coffein und Strophantin am intermediären Stoffwechsel.

In letzter Zeit ist die Frage des Zusammenwirkens von Coffein und Digitaliskörpern mehrfach und von den verschiedensten Richtungen aus bearbeitet worden. Ausgehend von den Untersuchungen Weese's[1]) über die Verteilung der Digitaliskörper in den verschiedensten Organen hat Wiethaup[2]) zeigen können, daß im Grundsatz alle koronarerweiternden Stoffe in der Versuchsanordnung nach Hatcher die Toxizität von Digipurat erheblich steigern. Er hat dabei das Coffein seiner coronarerweiternden Wirkung wegen zur Vorbehandlung benutzt und zwar in der Dosis von 0,5 g für die Katze, bei der regelmäßig eine hochgradige Steigerung der Giftwirkung zur Beobachtung kam. Dem gegenüber standen Versuche Lendle's[3]), der nicht mit Digipurat, sondern mit Strophantin arbeitete. Während er bei anderen Arten der Vorbehandlung die gleichen Ergebnisse hatte wie Wiethaup[2]), konnte er beim Coffein nachweisen, daß zwar große Dosen die von Wiethaup[2]) gefundene Steigerung der Toxizität hervorrufen, daß aber kleinere Gabengrößen der Strophantinwirkung entgegenwirkten. Lendle's Versuche bestätigen frühere Beobachtungen von Preobraschensky[4]) und von Pohl[5]). Da inzwischen von Cohn[6]) und Costopanagiotis[6]) gezeigt wurde, daß auch beim Digipurat kleine und große Coffeingaben in entgegengesetzter Richtung wirken, war es erforderlich, sowohl für Strophantin wie für Digipurat noch einmal die Kombinationswirkung mit Coffein unter genau

[1]) Weese: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 135, S. 228, 1928.
[2]) Wiethaup: ebenda Bd. 168, S. 554, 1932.
[3]) Lendle: ebenda Bd. 169, S. 587, 1933.
[4]) Preobraschensky: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 71, S. 70, 1930.
[5]) Pohl: Therapeut. Monatshefte: Bd. 23, S. 110, 1909
[6]) Cohn u. Costopanagiotis: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 171, S. 151, 1933.

den gleichen Versuchsbedingungen, wie sie Wiethaup angewandt hatte, nachzuprüfen. Bodeewes[7]) hat dabei die Befunde der Voruntersucher bestätigen können. Sowohl beim Digipurat wie beim Strophantin wird die Resistenz der Tiere durch kleine Coffeingaben gesteigert und durch große herabgesetzt. Daraus ergab sich die Folgerung, daß die Annahme Wiethaup's, der in der zugunsten des Herzens verbesserten Verteilung des Strophantins die Ursache der Toxizitätssteigerung sah, für das Coffein keine Gültigkeit hat.

Es war mit der Möglichkeit zu rechnen, daß ganz allgemein die Frage des Zusammenwirkens zweier Gifte und somit auch der vorliegende Fall in einer unmittelbaren Wirkung auf das Erfolgsorgan und zwar auf die Stoffwechselvorgänge ihre Erklärung finden können. Sowohl das Coffein wie auch das Strophantin greifen in die energieliefernden Vorgänge sehr erheblich ein, wie durch eine Reihe von Arbeiten aus dem hiesigen Institut festgestellt worden ist. Ueber die Versuche Haarmann's und Többen's[8]) hat Freund 1932 auf der Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Wiesbaden berichtet. Es zeigte sich in diesen Versuchen eine sehr starke Abhängigkeit der Wirkungsrichtung von der angewandten Konzentration. Wenn man die Steigerung der Milchsäurebildung aus zugesetztem Kohlehydrat als eine verbesserte Ausnutzung der Energie und umgekehrt eine Hemmung als eine Verschlechterung ansieht, so kann man beim Strophantin Konzentrationen von 10^{-10} bis 10^{-8} als „therapeutisch" und Konzentrationen von 10^{-6} und 10^{-5} als „toxisch" bezeichnen. In weiteren Versuchsreihen von Leppelmann[9]) hat sich weiter bestätigt, daß vor allem die Ausnutzung des Glykogens, der Hexosediphosphorsäure und der Glukose durch hohe Konzentrationen sehr erheblich verschlechtert wird, während stärkere Verdünnungen meist zu einer Verbesserung der Ausnutzung führen. Die Stoffwechselwirkung ist nicht auf das Herz beschränkt, sondern an allen Organen nachweisbar, vielleicht mit der Einschränkung, daß die Konzentrationsempfindlichkeit verschiedener Organe und vor allem verschiedener Tiere nicht stets die gleiche ist.

Alle diese Versuche betreffen den Kohlehydratabbau unter anaeroben Bedingungen und bedürfen der Ergänzung durch die Untersuchung der Oxydationsvorgänge. Der Sauerstoffverbrauch

---

[7]) Bodeewes: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.
[8]) Többen: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.
[9]) Leppelmann: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

verschiedener Organe unter der Strophantinwirkung wurde durch Frühauf[10]) und durch Pötting[11]) untersucht. Bei allen Organen zeigte sich eine starke Hemmung der Sauerstoffaufnahme bei hohen Konzentrationen, mit steigender Verdünnung des Strophantins nahm die Hemmung ab und schlug in eine Förderung um, die je nach den verwandten Organen und je nach den untersuchten Oxydationsvorgängen bei verschiedenen Verdünnungsgraden ihr Optimum hatte. Es ist besonders hervorzuheben, daß die Leber sich dabei ganz anders verhielt als Muskel oder Herzmuskel. Dies muß hervorgehoben werden, da vor kurzem Weese[12]) den Sauerstoffverbrauch unter Strophantin und Coffein an der Leber untersucht hat und daraus auch Schlüsse auf den Herzstoffwechsel zieht. Auch aus diesen Versuchen läßt sich ableiten, daß toxische, d. h. hohe Konzentrationen auf jeden Fall die energieliefernden Vorgänge schädigen, während stärkere Verdünnungen eine Verbesserung, wenn auch geringeren Grades erwarten lassen als beim anaeroben Stoffwechsel. Die Einwirkung des Strophantins auf die Methylenblauentfärbung ist von Averbeck[13]) und Linzel[14]) untersucht worden, auf deren Ergebnisse später eingegangen werden soll. Unter den Angriffspunkten, die das Strophantin im intermediären Kohlehydratstoffwechsel besonders stark beeinflußt, ist noch hervorzuheben der von Haarmann sichergestellte anaerobe Milchsäureschwund, der durch therapeutische Konzentrationen stark verbessert und durch toxische sehr erheblich verringert wird. Ferner ist durch die Untersuchungen von Schmeink[15]) bewiesen worden, daß unter Strophantinwirkung die Bildung der organischen Phosphorsäureester, über die die Kohlehydrate in der Mehrzahl der Organe und vor allem im Herzen abgebaut werden, gehemmt ist. Da es sich bei den Untersuchungen über den Coffeinantagonismus immer um die Versuchsanordnung von Hatcher handelt, bei der der Eintritt des Todes, also die toxische Wirkung, Gegenstand der Beobachtung ist, sind es in erster Linie die Wirkungen hoher Strophantinkonzentrationen auf den Stoffwechsel, deren Beeinflussung durch verschiedene Coffeinkonzentrationen betrachtet werden muß.

---

[10]) Frühauf: Inaugural-Dissertation, Münster, 1932.

[11]) Pötting: ebenda 1933.

[12]) Weese: Abhandlung aus den med.-chem. Forschungsstätten d. I. G. Farben A.-G., Bd. 2, S. 178, 1934.

[13]) Averbeck: Inaugural-Dissertation, Münster, 1932.

[14]) Linzel: ebenda 1933.

[15]) Schmeink: ebenda 1934.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß diese toxischen Strophantinkonzentrationen die untersuchten Stoffwechselvorgänge hemmen.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß der Gegensatz im Wirkungsbilde kleiner und großer Coffeingaben dann erklärt wäre, wenn niedrige Coffeinkonzentrationen die durch Strophantin gehemmten Stoffwechselvorgänge anregten und hohe Coffeinkonzentrationen Hemmungswirkungen entfalteten. Die Stoffwechselwirkung des Coffeins ist zunächst von Fischer[16]) und Becker[17]) untersucht worden. Es handelt sich dabei zunächst um die Untersuchungen des Milchsäurestoffwechsels unter anaeroben Bedingungen nach der Anordnung von Haarmann[18]). Während beim Strophantin hohe Konzentrationen die Milchsäurebildung stark hemmen, war die Umkehr der Wirkungsrichtung im Sinne einer Steigerung bei schwachen Konzentrationen nicht sehr erheblich. Beim Coffein dagegen bewirkten starke Verdünnungen eine beträchtliche Steigerung der Milchsäurebildung, die bei hohen Konzentrationen in eine Hemmung umschlägt. Auch der anaerobe Milchsäureschwund wird durch starke Verdünnungen von Coffein verbessert und durch hohe Konzentrationen verschlechtert. Schwer zu beurteilen ist die Beeinflussung der Glykogenverwertung unter anaeroben Bedingungen. Sie wird durch Strophantin in therapeutischen Gaben verbessert und in toxischen Gaben verschlechtert. Beim Coffein ist im allgemeinen der Uebergang des Glykogens in Milchsäure und Zucker in allen Konzentrationen vermehrt, d. h. es entstehen weniger nichtreduzierende Kohlehydrate aus dem Glykogen, aber derjenige Anteil, der als Milchsäure wiedergefunden wird, ist bei den höchsten Konzentrationen herabgesetzt. In diesem Falle kann auch die Zuckerbildung herabgesetzt sein. Das ist aber nicht die Regel.

Tetenberg[19]) und Kocks[20]) untersuchten die Dehydrierungsvorgänge unter Coffeinwirkung und fanden bei der Dehydrierung der Glukose durch Herz und durch Hirn eine bis zu den höchsten Konzentrationen zunehmende Steigerung des Dehydrierungsvermögens. Bei allen anderen Dehydrierungsreaktionen dagegen wirkten nur die stärksten Verdünnungen leicht

[16]) Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster, 1932.
[17]) Becker: ebenda 1933.
[18]) Haarmann: Biochem Z. Bd. 255, S. 103, S. 142, 1932.
[19]) Tetenberg: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.
[20]) Kocks: ebenda 1933.

steigernd und bei zunehmender Konzentration traten erhebliche Hemmungen auf. Mit diesem Ergebnis, das bei den Dehydrierungsvorgängen gewonnen wurde, steht nicht im Einklang die Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch, die von Goldlücke[21]) untersucht wurde. Sowohl am Muskel wie am Herzen und besonders auch beim Hirn fanden sich bei fast allen Konzentrationen von Coffein sehr erhebliche Steigerungen des Sauerstoffverbrauchs, besonders bei der Milchsäureverbrennung im Muskel und der Glukoseverbrennung im Hirn. Selbst die höchsten Konzentrationen bewirkten hier noch Steigerungen, die einzige Ausnahme macht die Oxydationssteigerung der Skelettmuskulatur des Frosches bei Glykogenzusatz, wo die höchste Konzentration 10^{-3} Coffein eine Hemmung bewirkte. Das Optimum der Oxydationssteigerung liegt meist bei mittleren Konzentrationen. Es handelt sich also nicht um einen Parallelismus mit dem Verdünnungsgrade. Dies ist eine Erfahrung, wie sie bei allen untersuchten Giftwirkungen auf die intermediären Stoffwechselvorgänge gemacht wurde. Sie beweist den geringen Wert, den die Untersuchung der Wirkung nur einer oder zweier Konzentrationen für das Verständnis hat, dazu kommt, daß die einzelnen Organe und vor allem die Oxydation verschiedenen Brennmaterials voneinander abweichende Giftempfindlichkeit in qualitativer und quantitativer Hinsicht haben.

Wenn man die Stoffwechselwirkungen des Coffeins mit der toxischen Strophantinwirkung vergleicht, so zeigt sich beim anaeroben Kohlehydratabbau eine entgegengesetzte Wirkungsrichtung starker Verdünnungen und eine gleichgerichtete Wirkung hoher Konzentrationen. Die übrigen Stoffwechselreaktionen lassen sich nicht auf eine so einfache Formel bringen.

Es ergibt sich nun die Frage, ob die Annahme richtig ist, daß bei gleichzeitiger Einwirkung beider Stoffe einfache Addition oder Subtraktion der Wirkung zu erwarten ist. Aus anderen kombinierten Giftwirkungen, so vor allem bei der Untersuchung des Antagonismus zwischen Nikotin und Atropin (Holl[22]) hat sich gezeigt, daß die Verhältnisse wesentlich verwickelter liegen. Es ist daher notwendig, zwischen entgegengesetzter Wirkungsrichtung bei Anwendung jedes der beiden Stoffe für sich und Antagonismus bei gleichzeitiger Einwirkung zu unterscheiden. Es war die Aufgabe der folgenden Versuche, die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und Strophantin in verschiedenen

[21]) Goldlücke: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

[22]) Holl: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

Mischungsverhältnissen auf die Milchsäurebildung mit der im hiesigen Institut üblichen Methode (H a a r m a n n) zu untersuchen.

Versuchsreihe 1.

In dieser Versuchsreihe wurde unter anaeroben Bedingungen die Milchsäurebildung aus Glukose am Herzmuskel untersucht. Es liegen im ganzen 6 Versuche an Hundeherzen und zwei Versuche am Rinderherzen vor. Es sei vorausgeschickt, daß beide Tierarten sich nicht völlig gleich verhalten. In jedem einzelnen Versuch wurde die präformierte Milchsäure bestimmt (= direkter Wert), ferner die Nachbildung ohne Glukosezusatz (= Nullversuch) und die Mehrbildung aus Glukose (= Kontrollversuch). Es wurden sodann unter Glukosezusatz Verdünnungsreihen von Strophantin und von Coffein angesetzt und so die Wirkung jedes einzelnen Giftes bestimmt. Bei den Hauptversuchen wurde bei 5 Herzen die Verdünnungsreihe des Coffeins unter Zusatz von konstanten Strophantinkonzentrationen untersucht, von denen die eine in den therapeutisch wirkenden Konzentrationsbereich gehörte und die andere der toxischen Wirkung entsprach. An einem Hundeherzen wurde das Coffein in einer hohen Verdünnung und in einer starken Konzentration konstant gehalten und die Verdünnungsreihe des Strophantins zugesetzt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1—6 niedergelegt.

Die a-Tabellen enthalten die gefundenen Milchsäurewerte. Der besseren Uebersicht wegen sind die aus der Stärke bezw. Glukose gegenüber dem Nullversuch ohne jeden Zusatz von Kohlehydraten nachgebildeten Milchsäurewerte in den b-Tabellen besonders angegeben.

Tabelle 1.

In diesen Versuchen ist die Einwirkung des Strophantins an sich ungewöhnlich gering. In den höchsten Verdünnungen 2.10^{-10} bis 2.10^{-8} ist eine leichte Steigerung der Milchsäurebildung da, bei 2.10^{-7} und 2.10^{-6} eine Hemmung. Die Coffeinreihe zeigt eine hochgradige Steigerung der Milchsäurebildung, die mehr als das Doppelte der aus Glukose nachgebildeten Milchsäure ausmacht. Bei den hohen Konzentrationen dagegen ist die Milchsäurebildung stark gehemmt auf etwa die Hälfte der Nachbildung. In dieser Tabelle wie auch in den folgenden sind die bei einfacher

additiver Wirkung zu erwartenden Milchsäurewerte in den Kombinationsversuchen in Klammern gesetzt. In beiden Reihen bewirkt in allen Coffeinverdünnungen die Kombination eine sehr viel stärkere Hemmung der Milchsäurebildung, als den errechneten Werten entspricht. Am stärksten ist die Hemmung bei der höchsten Coffeinkonzentration 10^{-3}, die geringste Hemmung liegt bei den Coffeinkonzentrationen 1.10^{-6} und 10^{-5}. Aber auch in diesen Fällen ist die Strophantinwirkung durch den Coffeinzusatz verstärkt.

Tabelle 1 a

Herz (Hund): Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 234 Nullversuch 384	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	729	756	747	738	702	711	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	729	756	1215	783	703	683	585
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	747	666 (752)	603 (981)	684 (765)	675 (726)	666 (715)	522 (666)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	711	530 (734)	513 (963)	594 (747)	630 (707)	585 (697)	468 (648)

1 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	345	372	363	354	318	327	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	345	372	831	399	319	299	201
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	363	282 (368)	217 (597)	300 (381)	291 (342)	282 (331)	138 (282)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	327	146 (350)	129 (579)	210 (363)	246 (323)	201 (313)	84 (264)

Tabelle 2.

Im zweiten Versuch tritt die hemmende Strophantinwirkung bei steigender Verdünnung stärker hervor und ebenso auch beim Coffein, bei dem in diesem Falle die steigernden Wirkungen bei noch stärkeren Verdünnungsgraden zu erwarten gewesen wären. Die Hemmungswirkung der schwächsten Strophantinkonzentration wird in diesem Versuche durch die Coffeinverdünnungen 1.10^{-7} und 1.10^{-6} bzw. die stärkere Strophantinkonzentration durch die Coffeinverdünnung 1.10^{-5} völlig ausgeglichen. Die hohe Coffeinkonzentration 1.10^{-3} dagegen potenziert die Hemmungswirkung.

Tabelle 2 a

Herz (Hund): Glukosezusatz
Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 384 Nullversuch 408	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	777	756	732	720	720	648	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	777	708	684	696	660	600	480
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	732	672 (720)	744 (708)	726 (714)	672 (696)	600 (666)	462 (606)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	648	636 (678)	600 (666)	612 (672)	674 (654)	588 (624)	444 (564)

2 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	269	348	324	312	312	240	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	269	300	276	288	252	192	72
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	324	264 (312)	336 (300)	318 (306)	264 (288)	192 (258)	54 (198)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	240	228 (270)	192 (258)	204 (264)	266 (246)	180 (216)	36 (156)

Tabelle 3.

Der dritte Versuch hat im ganzen einen ähnlichen Verlauf wie der zweite Versuch. Die Hemmungswirkung des Strophantins wird bei beiden Konzentrationen durch Coffein in stärkeren Verdünnungen annähernd oder vollständig ausgeglichen und durch hohe Coffeinkonzentrationen verstärkt.

Tabelle 3 a

Herz (Hund): Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 330 Nullversuch 396	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	756	744	732	696	624	528	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	756	768	744	660	672	690	504
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	732	696 (750)	714 (738)	702 (698)	768 (702)	672 (711)	636 (618)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	528	606 (648)	654 (636)	636 (594)	564 (600)	524 (609)	558 (516)

3 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	360	348	336	300	228	132	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	360	372	348	264	276	294	108
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	336	300 (354)	318 (342)	306 (302)	372 (406)	276 (315)	240 (322)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	132	210 (252)	258 (240)	240 (198)	168 (204)	128 (213)	162 (120)

Tabelle 4.

Auch in diesem Versuch kommt klar die synergische Verstärkung durch die höchste Coffeinkonzentration sowohl bei der starken, wie bei der schwächeren Strophantindosis zumAusdruck, während in beiden Reihen bei den Coffeinverdünnungen 1.10^{-6} und 1.10^{-5} die Strophantinhemmung abgeschwächt wird.

Tabelle 4 a

Herz (Hund): Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 288 Nullversuch 324	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	609	600	552	552	540	528	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	609	612	702	648	630	610	606
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	552	534 (582)	546 (627)	594 (600)	558 (591)	564 (581)	468 (579)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	528	498 (570)	480 (615)	546 (588)	576 (579)	534 (569)	444 (567)

4 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	285	276	228	228	216	204	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	285	288	378	324	306	286	282
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	228	210 (258)	222 (303)	270 (276)	234 (267)	240 (257)	144 (255)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	204	174 (146)	156 (291)	222 (264)	252 (255)	210 (245)	120 (243)

Tabelle 5.

Der fünfte Versuch gleicht in seinem Verlauf dem ersten. Die Verstärkung der hohen Strophantinkonzentration durch die höchste Coffeinkonzentration ist auch hier deutlich und ebenso die Gegenwirkung der Coffeinkonzentrationen 1.10^{-6} bis 1.10^{-4}.

Tabelle 5 a

Herz (Hund): Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 276 Nullversuch 366	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	666	575	560	554	564	570	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	666	702	630	586	570	528	512
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	562	498 (631)	570 (595)	654 (573)	666 (565)	678 (544)	570 (536)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	570	510 (636)	558 (600)	606 (578)	— (—)	588 (549)	504 (541)

5 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	300	209	194	188	198	104	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	300	336	264	220	204	162	146
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	194	132 (265)	204 (229)	288 (207)	300 (199)	312 (178)	204 (170)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	204	144 (270)	192 (234)	240 (212)	— (—)	222 (183)	138 (175)

Tabelle 6.

In dem sechsten Versuch dieser Versuchsreihe wurde eine hohe und eine niedrige Coffeinkonzentration konstant gehalten und das Strophantin in wechselnden Verdünnungen zugesetzt. Die höhere Coffeinkonzentration verstärkt alle Hemmungswirkungen sehr beträchtlich. Die schwächere Coffeinkonzentration dagegen ist offenbar für diesen Fall nicht diejenige, bei der ein antagonistischer Einfluß auf die Strophantinwirkung eintritt. Nach den obigen Versuchen wäre möglicherweise die Konzentration 1.10^{-5} oder 1.10^{-6} zweckmäßiger gewesen.

Tabelle 6 a

Herz (Hund): Glukosezusatz
Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 300 Nullversuch 324	Kontroll-versuch	Konzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	618	624	630	588	564	570	540
	Kontroll-versuch	2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	618	630	648	552	510	456	
Coffein 1.10^{-8} + Strophantin	624	— (—)	510 (636)	534 (588)	534 (567)	468 (540)	
Coffein 1.10^{-3} + Strophantin	540	450 (585)	462 (594)	456 (546)	438 (525)	360 (504)	

6 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	294	300	306	264	240	246	216
	Kontroll-versuch	2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	294	306	324	228	186	132	
Coffein 1.10^{-8} + Strophantin	300	— (—)	186 (312)	210 (264)	210 (243)	144 (216)	
Coffein 1.10^{-3} + Strophantin	216	126 (261)	138 (270)	132 (222)	114 (201)	36 (180)	

Die nächsten beiden Versuche sind in der gleichen Anordnung wie die Versuche 1—5 an Rinderherzen angestellt. Rinderherzen unterscheiden sich von Hundeherzen vor allem dadurch, daß sie an sich ein viel geringeres Milchsäurebildungsvermögen haben und ferner dadurch, daß alle Giftwirkungen sich weniger stark auswirken. Dies kommt in beiden Versuchen deutlich zum Ausdruck. Sowohl bewirkt die hohe Coffeinkonzentration eine zwar deutliche, aber sehr viel geringere Verstärkung der Strophantinwirkung als an den Hundeherzen, als auch treten die Gegenwirkungen stärkerer Coffeinverdünnungen weniger deutlich auf, obwohl sie in beiden Versuchen im Verdünnungsbereich 1.10^{-7} bis 1.10^{-5} klar vorhanden sind (siehe Tab. 7 u. 8).

Tabelle 7 a

Herz (Rind): Glukosezusatz
Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 420 Nullversuch 552	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	684	694	672	654	650	602	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	684	702	680	670	660	684	680
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	672	668 (687)	656 (676)	608 (671)	708 (666)	684 (678)	648 (676)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	602	628 (652)	656 (641)	666 (636)	660 (631)	676 (643)	682 (641)

7 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	132	142	120	102	198	50	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	132	150	128	118	108	132	128
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	120	116 (135)	104 (124)	56 (119)	156 (114)	132 (126)	96 (125)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	50	76 (100)	104 (89)	114 (84)	108 (79)	124 (91)	130 (89)

Tabelle 8

Herz (Rind): Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 364 Nullversuch 528	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	560	556	560	550	500	504	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	560	576	568	620	528	536	544
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	560	516 (568)	532 (564)	580 (590)	588 (544)	552 (548)	536 (552)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	504	520 (540)	576 (536)	568 (562)	540 (516)	544 (520)	530 (524)

Versuchsserie II.

In der zweiten Versuchsreihe sollte die Milchsäurebildung aus Glykogen durch Rinderherzmuskulatur und Kaninchenskelettmuskulatur unter der Einwirkung von Coffein und Strophantin untersucht werden. (Statt des sehr teueren Glykogens wurde Stärke zugesetzt, die nach H a a r m a n n's Untersuchungen in der vorliegenden Versuchsanordnung sich ganz so verhält wie Glykogen). Die Versuchsanordnung entspricht der der ersten Versuchsreihe.

Tabelle 9 und 10.

Am Rinderherzen ist der Versuchsausfall abweichend von den Versuchen mit Glukosezusatz. An sich ist der Einfluß des Strophantins in beiden Versuchen sehr gering. Die Hemmungswirkung des Coffeins dagegen ist zumindest im Versuch 10 deutlich, im Versuch 9 dagegen kaum nachweisbar. Während Coffeinverdünnungen zwischen 1.10^{-6} und 1.10^{-4} die Strophantinwirkung antagonistisch beeinflussen, tritt auch bei der höchsten Coffeinkonzentration keine Hemmung der Strophantinwirkung auf.

Tabelle 9 a

Herz (Rind): Stärkezusatz
Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 420 Nullversuch 552	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	645	640	648	644	634	650	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	645	672	692	696	624	634	644
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	648	604 (660)	644 (670)	670 (672)	690 (636)	678 (641)	670 (646)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	650	644 (661)	636 (671)	620 (673)	678 (637)	676 (642)	694 (647)

9 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	93	88	96	92	82	98	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	93	120	140	146	72	82	92
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	96	52 (108)	92 (118)	118 (120)	138 (84)	126 (89)	118 (94)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	98	92 (109)	84 (119)	68 (121)	126 (85)	124 (90)	142 (95)

Tabelle 10

Herz (Rind): Stärkezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 364 Nullversuch 528	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	607	544	552	520	514	532	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	607	568	592	524	436	422	454
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	552	496 (560)	500 (572)	472 (538)	518 (494)	534 (543)	514 (533)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	532	524 (550)	500 (562)	516 (528)	572 (484)	552 (477)	574 (493)

Tabelle 11 a

Skelettmuskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 651 Nullversuch 756	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	1089	1149	1185	1212	1170	1161	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	1089	1122	1104	1098	1067	912	798
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	1185	1038 (1154)	1188 (1145)	1097 (1141)	1206 (1123)	936 (1048)	780 (992)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	1161	1320 (1142)	1233 (1133)	930 (1130)	1092 (1111)	990 (1048)	726 (980)

Tabelle 11 und 12.

Die Versuche 11 und 12 an Kaninchenskelettmuskulatur zeigen deutlich die Konzentrationsabhängigkeit bei getrenntem Zusatz von Strophantin und Coffein, d. h. die Steigerung der Milch-

säurebildung in dem Bereich stärkerer Verdünnungen und die z. T. erhebliche Hemmung bei den höchsten Konzentrationen. In beiden Versuchen kommt sehr deutlich zum Ausdruck, daß die hohe Coffeinkonzentration weit über die additive Wirkung hinaus die Strophantinhemmung verstärkt. In beiden Versuchen finden sich bei einigen Coffeinverdünnungen höheren Grades sehr erhebliche Abschwächungen der Strophantinwirkung.

11 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	333	393	429	456	414	405	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	333	366	348	342	311	856	42
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	429	282 (398)	432 (389)	341 (385)	450 (368)	180 (292)	24 (236)
Strophantin 2.10^{-8} + Coffein	405	564 (386)	477 (377)	174 (374)	336 (355)	234 (292)	30 (224)

Tabelle 12 a

Skelettmuskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 648 Nullversuch 736	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	1560	1648	1590	1530	1636	1352	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	1560	1560	1532	1488	1268	1280	880
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	1590	1150 (1575)	1170 (1561)	1200 (1539)	1272 (1429)	1174 (1435)	990 (1235)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	1352	1204 (1456)	1260 (1442)	1420 (1420)	1200 (1310)	1240 (1316)	892 (1116)

12 b Milchsäurenachbildung: mg %

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	824	912	854	794	900	616	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	824	824	796	752	532	544	144
Strophantin 2.10^{-9} + Coffein	854	414 (839)	434 (825)	464 (803)	536 (693)	438 (699)	254 (499)
Strophantin 2.10^{-6} + Coffein	616	468 (720)	524 (706)	684 (684)	464 (574)	504 (580)	156 (380)

Tabelle 13.

In diesem Versuch wurde wieder zu gleichbleibenden Coffeinkonzentrationen die Verdünnungsreihe des Strophantins zugesetzt. Die Strophantinwirkung macht dabei selbst bei den hohen Konzentrationen keine stärkere Hemmung, während in den stärkeren Verdünnungen eine Steigerung der Milchsäurebildung deutlich wird. Es ist also für das Untersuchungsmaterial dieses Versuches die eigentlich toxische Strophantinwirkung nicht erreicht. Die Verstärkung durch große Coffeinkonzentrationen tritt deutlich hervor.

Tabelle 13 a

Skelettmuskel (Kaninchen)
Stärkezusatz
Milchsäure: mg %

Direkter Versuch 501 Nullversuch 597	Kontroll-versuch	Konzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	864	870	870	864	840	810	699
	Kontroll-versuch	2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	864	912	870	912	882	858	
Coffein 1.10^{-8} + Strophantin	870	810 (891)	840 (870)	882 (891)	801 (876)	879 (864)	
Coffein 1.10^{-3} + Strophantin	699	606 (805)	603 (784)	624 (805)	681 (791)	712 (779)	

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	267	273	273	267	243	213	102
	Kontroll-versuch	2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	267	315	273	315	285	261	
Coffein 1.10^{-8} + Strophantin	273	213 (294)	243 (273)	285 (294)	204 (279)	282 (267)	
Coffein 1.10^{-3} + Strophantin	102	9 (208)	6 (187)	17 (208)	84 (194)	115 (182)	

Versuchsreihe III.

In Folgendem sollte die Einwirkung beider Gifte auf die Dehydrierungen untersucht werden und zwar an Rinderherzen mit der Thunberg'schen Methode der Methylenblauentfärbung. Sowohl über die Wirkung des Strophantins wie über die des Coffeins liegen Erfahrungen vor. Die Wirkung des Coffeins ist bereits oben geschildert worden. Sie besteht nach den oben angeführten Versuchen von Tetenberg und Kocks in einer Beschleunigung der Methylenblauentfärbung mit steigender Konzentration.

Tabelle 14.

Wie die eigenen Versuche, die in den folgenden Tabellen niedergelegt sind, zeigen, entspricht bei Rinderherzen der Coffeineinfluß nicht vollständig den früheren Erfahrungen. Wohl treten auch hier deutliche und klare Verkürzungen der Entfärbungszeit auf, jedoch liegt das Optimum der Wirkung nicht bei den höchsten Konzentrationen, sodaß höhere Konzentrationen und stärkere Verdünnungen in einzelnen Fällen gleich stark, aber nicht optimal wirken können. Offenbar ist auch in dieser Versuchsanordnung Rinderherzmuskulatur kein sehr günstiges Versuchsobjekt. So bieten die Versuche schon über die Coffeinwirkung allein kein klares Bild. Auch bei der Strophantinwir-

kung zeigen sich insofern Widersprüche, als Linzel eine mit der Konzentration ansteigende Hemmung oder fast gar keine Einwirkung hat, während Averbeck eine sehr erhebliche, regelmäßig auftretende Beschleunigung der Entfärbung feststellte, die mit der Strophantinkonzentration anstieg.

Tabelle 14

Herz (Rind): Glukosezusatz

Versuchsfolge	Zusatz von	Kontrolle Glukose allein	Konzentration					
			1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
1	Coffein	15 (100)	16 (94)	18 (83)	17 (88)	22 (68)	27 (56)	28 (53)
2	"	23 (100)	25 (92)	20 (115)	18 (128)	24 (96)	22 (104)	33 (70)
3	"	40 (100)	39 (103)	29 (138)	30 (133)	26 (154)	37 (108)	41 (98)

Entfärbungszeit in Minuten.

( ) = Dehydrierungsvermögen = der reziproke Wert der Entfärbungszeit auf den Kontrollversuch ohne Giftzusatz bezogen.

Tabelle 15.

Die eigenen Versuche am Rinderherzen bestätigen im ganzen die Befunde Averbeck's, denn die höchste Strophantinkonzentration bewirkt stärkste Verkürzung der Entfärbungszeit.

Tabelle 15

Herz (Rind): Glukosezusatz

Versuchsfolge	Zusatz von:	Kontrolle Glukose allein	Konzentration					
			2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-4}
1	Strophantin	24 (100)	24 (100)	26 (93)	24 (100)	20 (120)	21 (114)	17 (141)
2	Strophantin	26 (100)	20 (130)	22 (118)	22 (118)	21 (124)	20 (130)	19 (137)
3	Strophantin	31 (100)	30 (103)	27 (115)	28 (111)	32 (97)	28 (111)	22 (141)

Tabelle 16 und 17.

In diesen Tabellen sind zwei Kombinationsversuche ausgeführt und zwar in Tabelle 16 eine Verdünnungsreihe des Strophantin bei gleichgehaltenem Coffein in starker und schwächerer Konzentration und in Tabelle 17 eine Verdünnungsreihe des Coffein mit Strophantin in stärkerer und schwächerer Konzentration. Die beiden Versuche sind in ihrem Ausfall deshalb verschieden, weil offenbar im Versuch 16 sowohl die höhere wie die niedrigere Coffeinkonzentration in gleicher Weise die Strophantinwirkung verstärkt. In Tabelle 17 dagegen wird die schwächere Strophantinkonzentration durch die Coffeinverdünnungen 1.10^{-6} und 1.10^{-7} zu einer sehr deutlichen Hemmungswirkung verstärkt, die durch Strophantin allein nicht hervorgerufen

Tabelle 16

Herz (Rind): Glukosezusatz

	Kontroll-versuch Glukose allein	Kontroll-versuch Glukose + Coff.	Konzentration					
			2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	2.10^{-5}
Strophantin	31 (100)	—	30 (103)	27 (115)	28 (111)	32 (97)	28 (111)	22 (141)
Coffein 1.10^{-6} + Strophantin	55 (100)	41 (134)	36 (153)	36 (153)	33 (167)	38 (145)	40 (137)	27 (204)
Coffein 1.10^{-3} + Strophantin	63 (100)	64 (99)	37 (170)	39 (162)	37 (170)	35 (180)	39 (162)	36 (175)

Tabelle 17

Herz (Rind): Glukosezusatz

	Kontrolle Glukose allein	Kontrolle Glukose + Stroph.	Konzentration					
			1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	23 (100)	—	25 (92)	20 (115)	18 (128)	24 (96)	22 (104)	33 (70)
Stroph. 2.10^{-9} + Coffein	29 (100)	30 (97)	29 (100)	36 (80)	38 (76)	33 (88)	29 (100)	30 (97)
Stroph. 2.10^{-4} + Coffein	56 (100)	34 (164)	30 (187)	32 (175)	30 (187)	34 (164)	29 (193)	26 (217)

wurde, ebenso wenig wie durch die entsprechenden Coffeinkonzentrationen allein. In der Reihe mit höherer Strophantinkonzentration wird die beschleunigende Strophantinwirkung durch die hohen Coffeinkonzentrationen 1.10^{-4} und 1.10^{-3} erheblich verstärkt, aber durch schwächere Verdünnungen nicht wesentlich beeinflußt.

Besprechung der Ergebnisse:

Durch alle Versuche hindurch hat sich einheitlich feststellen lassen, daß hohe Coffeinkonzentrationen die Strophantinwirkung verstärken. Dabei ist das Zusammenwirken beider Gifte bei gleicher Wirkungsrichtung keine bloße Summierung der Einzelwirkung, sondern es tritt eine Potenzierung der Wirkung ein. Die Steigerung der Toxizität des Strophantins durch Vorbehandlung mit großen Coffeingaben ist damit in dem Sinne geklärt, daß beide auf den Gewebsstoffwechsel einwirken und damit auf die Funktion des Herzens. Für das Coffein ist somit die Annahme W i t h a u p's, daß die Verstärkung der Giftwirkung eine Folge der zugunsten des Herzens veränderten Verteilung des Strophantins sei, widerlegt. Meist ist die Steigerung der Strophantinwirkung bes. bei der höchsten angewandten Coffeinkonzentration nachweisbar. Bei steigenderVerdünnung des Coffeins, in einzelnenVersuchen schon um nur eine oder zwei Zehnerpotenzen, zeigt sich eine ausgesprochene Gegenwirkung gegen die Strophantinwirkung. Diese Gegenwirkung ist in den einzelnen Versuchen nicht immer so deutlich ausgesprochen wie der Synergismus bei der hohen Konzentration. Auch ist der Grad der Verdünnung, bei dem die Strophantinwirkung am meisten abgeschwächt ist, bei den einzelnen Versuchen verschieden. Besonders hervorgehoben muß werden, daß weder bei der Abschwächung noch bei der Verstärkung sich die Wirkung der einzelnen Gifte einfach addieren oder subtrahieren läßt. Für die Frage der gleichzeitigen Einwirkung zweier Gifte bieten die einzelnen Versuchsergebnisse ein weiteres Material, das aber an anderer Stelle im Zusammenhang ausführlicher behandelt werden soll. Nur soviel sei gesagt, daß sich auch bei dem Antagonismus zwischen Strophantin und Coffein gezeigt hat, daß entgegengesetzte Wirkungsrichtung der einzelnen Gifte und Antagonismus bei gleichzeitiger Einwirkung keineswegs gleichzusetzen sind. Sowohl für die gegenseitige Abschwächung wie für die gegenseitige Verstärkung ist das Mischungsverhältnis entscheidend.

Zusammenfassung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Coffein und Strophantin wird das Milchsäurebildungsvermögen der Gewebe stärker herabgesetzt als der Summe der Teilwirkungen entspricht. Die Strophantinwirkung wird durch Coffein potenziert. Nur bei gewissen Kombinationen, die von Tier zu Tier verschieden sind, sind beide Gifte Antagonisten.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Schäfer, wurde am 29. Juli 1910 als Sohn des damaligen Landrichters, jetzigen Landgerichtsdirektors Dr. Schäfer in Paderborn geboren. Nach Besuch der Vorschule, Gymnasien zu Paderborn, Arnsberg und Münster (Westf.) bestand ich 1928 am Staatlichen Schillergymnasium zu Münster das Abiturientenexamen. Darauf wandte ich mich dem medizinischen Studium zu, besuchte die Universitäten Göttingen u. Münster, wo ich 1930 das medizinische Vorexamen bestand. Ich studierte weiterhin an den Universitäten Göttingen und Münster und beendete mein Studium am 8. Januar 1934 in Münster mit dem Staatsexamen.